

Synthesen in der Thiazolreihe: 5-Benzoylthiazol-4-carbonsäuren

Von

K. A. Maier** und **O. Hromatka***

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

(Eingegangen am 2. September 1970)

Die Reaktion von Benzoylchlorbrenztraubensäureäthylester mit Thioacetamid führt in die Reihe der Titelverbindungen.

Synthesis of Thiazoles: 5-Benzoylthiazole-4-carboxylic Acids

The reaction of ethyl benzoylchloropyruvate with thioacetamide yields the title compounds.

Im Zuge von Untersuchungen unseres Arbeitskreises über N- und S-haltige Heterocyclen benötigten wir 5-Benzoylthiazol-4-carbonsäuren und versuchten, diese durch *Hantzsch*-Synthese aus Chlorbenzoylbrenztraubensäureäthylester und Thioamiden zu erhalten (Reaktionschema I).

Die Chlorierung des Esters **1**, der nach *Liebermann* und Mitarb.¹ erhalten worden war, wurde mit Sulfurylchlorid zwischen 50 und 60° ohne Lösungsmittel vorgenommen. Versucht man, Chlorbenzoylbrenztraubensäureäthylester (**2**) durch Vakuumdestillation zu reinigen, so liefert das Destillationsprodukt bei der Umsetzung mit Thioacetamid eine Substanz der Summenformel $C_{13}H_{13}NO_2S$, die nach der Verseifung mit KOH die literaturbekannte² 2-Methyl-4-phenyl-thiazol-5-carbonsäure (**11**) ergibt. Offensichtlich wird bei der Destillation von **2** CO abgespalten zum ebenfalls bekannten³ Chlorbenzoylessigsäureäthylester (**9**),

* Herrn Prof. Dr. *Engelbert Broda* mit freundlichen Grüßen zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Neue Anschrift: Haarmann & Reimer GmbH., D-3450 Holzminden, An den Teichen 2, BRD.

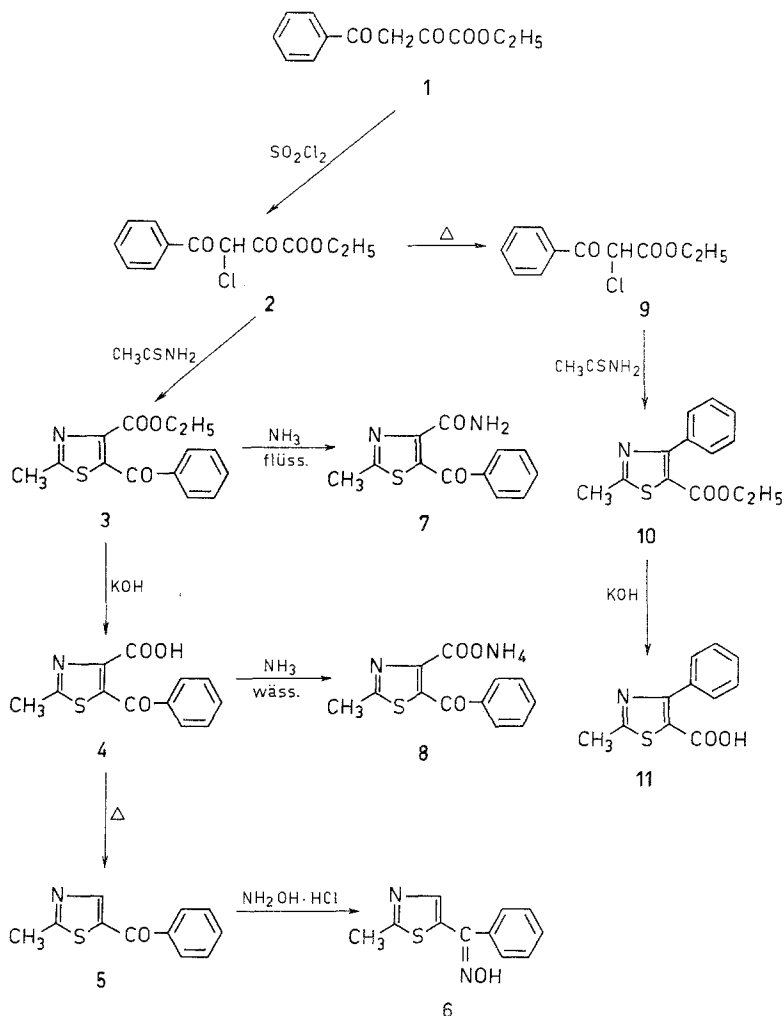
¹ *D. Liebermann, N. Rist, F. Grumbach, S. Cals, M. Moyeux* und *A. Rouaix*, Bull. Soc. Chim. France **1958**, 687.

² *E. B. Knott*, J. Chem. Soc. **1947**, 1656.

³ *E. L. Hirst, A. K. Macbeth* und *D. Traill*, Proc. Roy. Irish Acad. **37B**, 47 (1925); *R. N. McDonald* und *P. A. Schwab*, J. Org. Chem. **29**, 2459 (1964).

der mit Thioacetamid den noch nicht beschriebenen Ester **10** liefert. Die Umsetzung des Brombenzoylessigesters mit Thioacetamid zu **11**, also ohne Isolierung von **10**, hat *Knott*² publiziert.

Reaktionsschema I



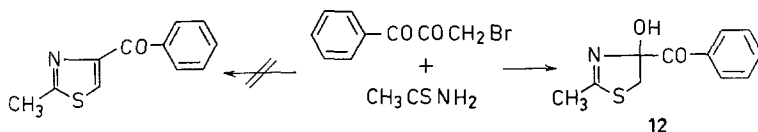
Man setzt daher am besten den rohen Ester **2** mit Thioacetamid um zu der Verbindung **3** ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$). Das IR-Spektrum zeigt je eine starke Bande bei 1735 cm^{-1} und bei 1660 cm^{-1} , von denen die erstere der Ester- $\text{C}=\text{O}$ - und die letztere der Keton- $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe zugeordnet

werden muß⁴. Auch das NMR-Spektrum ist mit der angenommenen Struktur **3** in Einklang.

Verseifung von **3** gibt eine Säure $C_{12}H_9NO_3S$ (**4**), die sich durch Erhitzen zu einem Keton $C_{11}H_9NOS$ (**5**) decarboxylieren läßt. **5** zeigt im NMR-Spektrum bei 8,04 δ ein Einprotonensignal, das dem H-4 des Thiazols entspricht⁵ und ist außerdem mit dem von *Crousier* und *Metzger*⁶ auf anderem Wege hergestelltem 2-Methyl-5-thiazolylphenylketon schmelzpunktsgleich. **3** ist also der 2-Methyl-5-benzoylthiazol-4-carbonsäureäthylester.

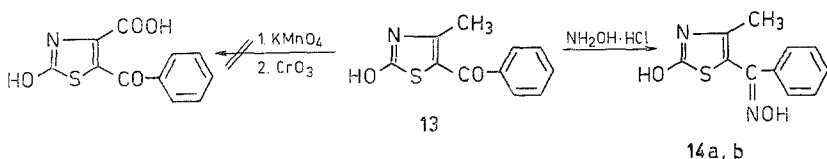
Beim Versuch, nach Reaktionsschema II 2-Methyl-4-thiazolylphenylketon zu erhalten, ergab sich nicht die gesuchte Verbindung, sondern **12**.

Reaktionsschema II



Die Struktur von **12** folgt aus Mikroanalyse, IR- und NMR-Spektrum. Im IR-Spektrum findet man bei 1710 cm^{-1} eine starke C=O-Bande und eine breite Absorption um 2800 cm^{-1} , die von der innermolekular assoziierten OH-Gruppe kommt⁴. Das NMR-Spektrum weist für die Protonen in 5-Stellung ein AB-System bei 3,66 auf ($J_{AB} = 12\text{ Hz}$); das Hydroxyproton liegt bei 5,62 δ .

Reaktionsschema III



Alle Versuche, die 2-Hydroxy-5-benzoylthiazol-4-carbonsäure durch Oxidation aus der literaturbekannten Verbindung **13**⁷ zu erhalten,

⁴ L. J. Bellamy, „Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution“, 2. Aufl., Steinkopff, Darmstadt 1966.

⁵ A. Taurins und W. G. Schneider, *Canad. J. Chem.* **38**, 1237 (1960); J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, „High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy“, Vol. 2, p. 765, Pergamon, 1966; H. Suhr, „Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanzspektroskopie in der org. Chemie“, S. 186ff., Springer, 1965.

⁶ J. Crousier und J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France* **1967**, 4134.

⁷ Y. Yamamoto, *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 1017 (1952); *Chem. Abstr.* **46**, 10286 (1952).

schlugen fehl, da **13** noch scharfen Oxydationsbedingungen widersteht und unverändert zurück erhalten wird.

Für ausgezeichnete Mitarbeit im Experimentellen danken wir den Herren *K.-M. Constant* und *K. Reich*.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. *W. Silhan* vom Institut für Organische Chemie der Universität Wien. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden im Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt.

Experimenteller Teil

Benzoylchlorbrenztraubensäureäthylester (2)

Zu der Schmelze von **1** (Schmp. 40°) wurde bei 50–60° unter Rühren die ber. Menge reinen Sulfurylchlorids* langsam zugetropft, noch 1 Stde. bei dieser Temp. gehalten und dann im Vak. das gebildete SO₂ und HCl möglichst vollständig abgesaugt. Dieses Produkt ist für die Umsetzungen mit Thioacetamid gut geeignet. Nach zweitägigem Stehen kristallisierte die Schmelze zu einem dunkelgelben Kristallbrei; Abpressen auf Ton gibt ein gelbes Pulver, Schmp. 44–47°.

C₁₂H₁₁ClO₄. Ber. C 56,59, H 4,35, Cl 13,92.

Gef. C 55,88, H 4,27, Cl 13,72.

2-Methyl-5-benzoylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3)

104 g **2** (0,4 Mol) und 30 g Thioacetamid (0,4 Mol) wurden in einem offenen Gefäß am Wasserbade aufgeschmolzen, die Reaktion durch leichtes Erwärmen in Gang gebracht und beim ersten Anzeichen von Aufschäumen abgekühlt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch eine Stunde am Wasserbade erwärmt. Die braune viskose Masse wurde anschließend mit NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Äther extrahiert. Trocknen und Abdampfen des Äthers ergaben 91,9 g orangefarbenes Öl, das, aus Methanol umkristallisiert, 59,2 g (53,8% d. Th.) Kristalle ergab; 2mal aus Methanol umkristallisiert: Farblose Kristalle, Schmp. 73–74°.

C₁₄H₁₃NO₃S. Ber. C 61,07, H 4,76, N 5,09, S 11,65.

Gef. C 60,91, H 4,64, N 5,02, S 11,82.

2-Methyl-5-benzoylthiazol-4-carbonsäure (4)

2,0 g **3** (7,28 m Mol) wurden in 15 ml Methanol gelöst, 3 ml 30proz. KOH zugegeben und 3 Stdn. rückflußgekocht. Dann wurde mit 2*n*-HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Abdampfen des Äthers und zweimaliger Kristallisation des Rückstandes aus Methanol

* Es ist insbesondere darauf zu achten, daß keine größeren Mengen Pyrosulfurylchlorids beigemengt sind, da dann völlige Zersetzung eintritt.

wurden 0,9 g hellgelbe Nadeln erhalten, die bei mindestens 80° getrocknet werden müssen, da sonst 1 Mol Methanol gebunden bleibt, Schmp. 113—115°.

$C_{12}H_9NO_3S$. Ber. C 58,29, H 3,67, N 5,66, S 12,97.
Gef. C 57,95, H 3,85, N 5,76, S 13,01.

Das *Ammonsalz* (8) wurde in üblicher Weise mit wäßr. NH_3 gewonnen. Zers. 197—200° (offenes Röhrchen).

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$. Ber. C 54,53, H 4,58, N 10,60, S 12,13.
Gef. C 54,73, H 4,55, N 10,67, S 12,33.

2-Methyl-4-phenylthiazol-5-carbonsäureäthylester (10)

Die Herstellung erfolgte analog 3. Schmp. 39—41°.

$C_{13}H_{13}NO_2S$. Ber. C 63,13, H 5,30, N 5,66, S 12,96.
Gef. C 63,33, H 5,33, N 5,57, S 13,05.

2-Methyl-4-phenylthiazol-5-carbonsäure (11)

Die Verseifung von 10 wurde analog der von 3 durchgeführt, Schmp. 209—210°.

$C_{11}H_9NO_2S$. Ber. C 60,25, H 4,14, N 6,39, S 14,62.
Gef. C 60,30, H 4,19, N 6,40, S 14,52.

2-Methyl-5-thiazolylphenylketon (5)

2 g 4 (7,28 mMol) wurden in einer Epruvette geschmolzen, 2 Min. auf 130° und dann 2 Min. auf 170° erhitzt. Das nach dem Abkühlen sofort erstarrende Öl wurde in $CHCl_3$ gelöst, mit $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es resultierten 1,2 g (81% d. Th.) braunen Öls, das sofort kristallisierte. Kristallisation aus Cyclohexan/Petroläther und anschließend aus n-Hexan ergab hellgelbe Nadeln, Schmp. 53 bis 56°.

$C_{11}H_9NOS$. Ber. C 65,00, H 4,46, N 6,89, S 15,78.
Gef. C 64,80, H 4,48, N 6,99, S 15,85.

2-Methyl-5-thiazolylphenylketonoxim (6)

0,35 g 5 wurden in 5 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1,5 g $NH_2OH \cdot HCl$ in 2 ml Wasser 6 Stdn. am Wasserbade erwärmt. Dann wurde weitgehend abgedampft, mit wenig Äthanol aufgenommen und mit 2n-HCl gefällt. Absaugen und Trocknen ergab 0,2 g 6 (chromatographisch einheitlich). Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 216—219°.

$C_{11}H_{10}N_2OS$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83, S 14,69.
Gef. C 60,49, H 4,56, N 12,88, S 14,72.

2-Methyl-5-benzoyl-4-carbonsäureamid (7)

11,5 g 3 (42 mMol) wurden in einem Bombenrohr mit etwa 50 ml flüss. NH_3 versetzt und 15 Stdn. bei Raumtemp. liegengelassen. Der Rückstand nach Abdampfen des NH_3 wurde aus 80 ml Methanol umkristallisiert und lieferte insgesamt 8,25 g (80% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 162—164°.

$C_{12}H_{10}N_2O_2S$. Ber. C 58,52, H 4,09, N 11,38, S 13,01.
Gef. C 58,45, H 4,16, N 11,38, S 12,85.

2-Methyl-4-hydroxy-2-thiazolin-4-ylphenylketon (12)

Gleichmolare Mengen Bromacetylbenzoyl und Thioacetamid wurden, wie bei der Synthese von **3** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Mehrmalige Kristallisation aus Methanol gab völlig farblose Kristalle, die sich aber beim Trocknen in der Trockenpistole ($\text{CCl}_4/\text{P}_2\text{O}_5$) wieder schwach rosa färbten, Schmp. 121—123°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 59,70, H 5,01, N 6,33, S 14,49.
Gef. C 59,90, H 5,10, N 6,46, S 14,85.

2-Hydroxy-4-methyl-5-thiazolylphenylketonoxime (14 a, 14 b)

12,2 g **13** wurden mit einem fünffachen Überschuß $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ wie bei der Herstellung von **6** umgesetzt. Nach Kristallisation aus Äthanol/Tierkohle ergaben sich 6,50 g **14 a**. Farblose Nadeln, Schmp. 176—178° (chromatographisch einheitlich).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 56,39, H 4,30, N 11,96.
Gef. C 56,60, H 4,35, N 12,07.

Der Rückstand nach Eindampfen der Mutterlauge zeigte im *DC* einen zweiten, von **13** deutlich verschiedenen Fleck. Präparative Schichtchromatographie (Kieselgel G/Benzol-Äther, 1:1) eines kleinen Teiles des Rückstandes ergab mit höherem R_f -Wert **14 a** (Schmp. 176—178°) und, mit niederem R_f -Wert, **14 b**; nach Elution farblose Kristalle von **14 b**, Schmp. 189—194° (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 56,39, H 4,30, N 11,96.
Gef. C 56,46, H 4,37, N 12,07.